

## Piperidinopyrimidine계 유도체가 흰쥐 혈압에 미치는 영향

신준수 · 강경환 · 이종욱<sup>1</sup> · 김박광\*

서울대학교 약학대학, <sup>1</sup>주식회사 유한양행 중앙연구소

## Effect of Piperidinopyrimidine Derivatives on the Blood Pressure in Rats

Joon Su SHIN, Kyoung Hwan KANG, Jong Wook LEE<sup>1</sup> and Bak-Kwang Kim\*

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea, <sup>1</sup>Yuhan Research Center,  
Yuhan Corporation, Kyonggi-Do 435-030, Korea.

(Received September 5, 1995; accepted September 22, 1995)

**Abstract**—To investigate the effects of N-4-salicyloamide-2-amino-6-piperidinopyrimidine 3-oxide (SALMI) on the blood pressure, this study was carried out in rats, using ethanol as vehicle. When Salmi and its salt were administered into the rat by oral administration or *i.v.* injection, both of them decreased blood pressure. But when Salmi was administered not more than 200 mg/kg(oral) and 30 mg/kg(*i.v.*) and Salmi·HCl was administered not more than 100 mg/kg(oral), they did not significantly influence on the depressor effects of blood pressure.

**Keywords** □ N-4-salicyloamide-2-amino-6-piperidinopyrimidine 3-oxide (Salmi), blood pressure, rat, antihypertensive effect

미녹시딜은 말초혈관 확장제로서 중증의 고혈압 환자 치료 (Grunwald와 Winstein, 1948; Fainberg와 Winstein, 1956; Gilmore 등, 1970; Gottlieb 등, 1972; Limas와 Freis, 1973; Pettinger와 Mitchell, 1973a; Pettinger와 Mitchell, 1973b; Katritsky와 Lapowski, 1971; McCall 등, 1983; Carlson과 Feenstra, 1977) 및 남성형 원형탈모증 치료제로서 사용되고 있다(Frentz, 1985; Fiedler-Weiss 등, 1986; De Villez, 1985, Fenton과 Wilkinson, 1982).

최근 김 (Kim 등, 1995) 등은 새로운 piperidinopyrimidine계 약물을 개발하기 위해서 미녹시딜의 N-4 위치에 살리실산을 도입시켜 Salmi를 합성 보고한 바 있으나, 이 물질에 대한 생물활성연구에 대해서는 보고된 바 없어 본 저자들은 이 물질이 혈압에 미치는 영향을 검토하여 그 결과를 보고하고자 한다.

### 실험방법

### 시약 및 기기

Sod. pentobarbital(Sigma), heparin 주사액(중외제약), saline(중외제약), PEG 400(Sigma)을 사용하였으며, 그 외 기타 시약은 시판 특급품을 구입하여 사용하였다. 기기로는 Homeothermic Blanket Control Unit (Harvard Apparatus, USA), Impedence Pneumograph (Narco Bio-Systems Inc., USA), Doppler flowmeter (VF-1, Crystal Biotech, USA) 등을 사용하였다.

### 사용약물

본 연구실에서 합성한 Salmi 및 Salmi·HCl을 40% PEG 400 용액에 소량의 0.1 N-NaOH 혹은 0.1 N-HCl을 가하여 최대한 녹인 다음 2 ml/kg 용적으로 투여하였으며, 시험 직전에 조제하여 사용하였다.

### 실험동물

실험동물은 유한양행 연구실에서 사육한 외견상 건강한 체중 270~310 g (평균체중 285 g)의 Okamoto-Aoki strain SHR의 웅성 쥐 (*p.o.*: 13 weeks 및 14 weeks, *i.v.*: 10 weeks, 1군에 5마리씩)를 사용하였으며, 본 실험기간동안 사료 및 음료수에는 특별한 제한을 두지 않

\* To whom correspondence should be addressed.

았다.

**SHR에서의 항 고혈압효과**

**정맥투여(i.v)에 의한 혈압강하 작용시험**

시험동물을 ether 마취하에서 경부 중앙부위를 절개한 후, 약물투여를 위하여 우 경정맥에 saline용액을 채운 polyethylene tubing (PE50, Clay Adams, U.S.A)을 삽입하였고, 혈압과 심박수를 측정하기 위하여 우 경동맥에 heparin 용액 (50 IU/ml)을 채운 polyethylene tubing (PE60, Clay Adams, U.S.A)을 삽입하였으며 tubing을 피하를 통하여 목 뒷부분으로 빼내고 고정하였다. 수술 다음날 마취에서 완전히 회복된 시험동물에 대하여 시험을 실시하였다.

혈압 및 심박수는 heparine 용액 (20 IU/ml)를 채운 catheter (18 G, Terumo Co., Japan)를 좌 대퇴동맥에 cannulation 하고, pressure transducer (P23XL, Gould, USA)에 연결하여 측정하였다. 호흡은 impedance pneumograph (Narco Bio-System Inc., U.S.A.)로 측정하였으며, 심전도는 lead II를 기록하여, PR, QRS, QT간격을 측정하였다. 혈류량은 경동맥 (probe size : 4 mm diameter) 및 대퇴동맥(3 mm)를 조직으로부터 분리한 후 Doppler flowmeter(VF-1, Crystal Biothec, U.S.A.)를 이용하여 측정하였으며, 모든 시험결과는 Data Processing Center (Mi<sup>2</sup>, Modular Inc. USA)를 사용하여 평균 혈압 (MAP) 및 심박수 (HR)를 측정하였다. 실험 동물의 평균

혈압 및 심박수가 일정하게 유지된 다음 시험물질인 Salmi를 40% PEG 400 용액에 소량의 0.1 N-NaOH 혹은 0.1 N-HCl을 가하여 최대한 녹인 10 mg/kg, 30 mg/kg, 100 mg/kg되게 i.v. 투여하였다.

**경구투여(p.o)에 의한 혈압강하 작용시험**

실험동물을 ether 마취하에서 경부 중앙 부위를 절개한 후 우 경동맥에 heparin용액 (50 IU/ml)을 채운 polyethylene tubing (PE60, Clay Adams)을 삽입하였으며 tubing을 피하를 통하여 목 뒷부분으로 빼내고 고정하였다. 수술 다음날 마취에서 완전히 회복된 시험동물에 대하여 시험을 실시하였다. 경동맥 cannula를 pressure transducer (P23XL, Gould, USA)에 연결하고 Data Processing Center (Mi<sup>2</sup>, Modular Inc. USA)를 사용하여 평균 혈압 (MAP) 및 심박수 (HR)를 측정하였다. 실험 동물의 평균 혈압 및 심박수가 일정하게 유지된 다음 시험물질인 Salmi와 Salmi·HCl를 각각 40% PEG 400 용액에 소량의 0.1 N-NaOH 혹은 0.1 N-HCl을 가하여 최대한 녹인 다음 Salmi는 100 mg/kg, 200 mg/kg, 400 mg/kg되게 경구투여 하였으며, Salmi·HCl은 50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg되게 경구투여 하였다.

매 30분 간격으로 10시간 동안 평균 혈압 및 심박수를 측정하였다. 시험물질의 조제 및 결과분석은 정맥투여에 의한 혈압강하 작용시험과 동일한 방법으로 하였다.

**시험 결과의 처리**

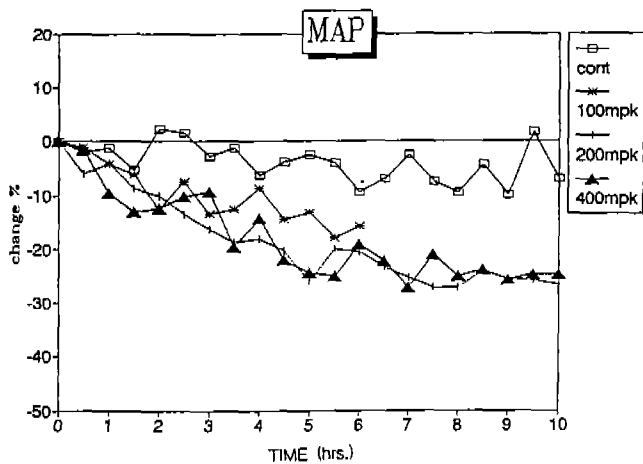


Fig. 1. Effect of Salmi on the MAP of rat (oral) (cont : control, mpk : mg/kg)

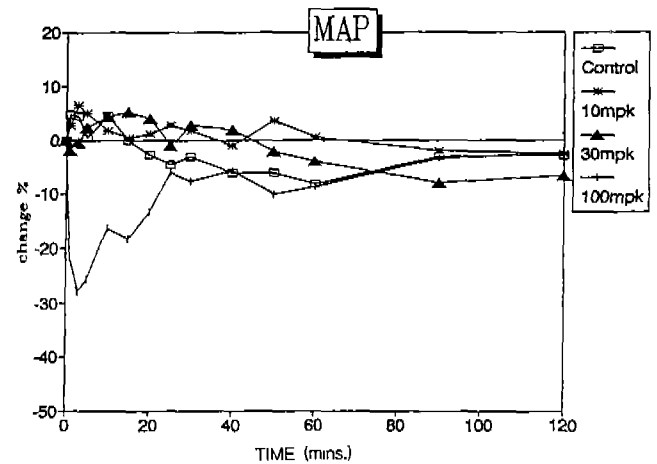


Fig. 2. Effect of Salmi on the MAP of rat (i.v) (cont : control, mpk : mg/kg)

Table I. Effect of Salmi on MAP and HR in SHR (male, 14 weeks). (Oral Screening)

Dose mg/kg N	Antihypertensive Effects					Heart Rate				
	Pre-mmHg	mean± S.E.M.	Post 1h (%)	Max (%)	AUC (-%xhr)	Pre-bpm	mean± S.E.M.	Post 1h (%)	Max (%)	
Control	5	136	2	-1.2	- 9.8	32	334	39	-4.0	2.6
100	5	153	13	-4.1	-17.9	59	355	26	-1.4	6.9
200	5	150	6	-4.0	-27.1	187	327	18	10.0	10.3
400	5	162	3	-9.6	-27.2	181	346	54	0.4	21.3

Tmax : 7.3 hr, ED20%(MAP) : 118.1 mg/kg, ED30 mmHg : 115.1 mg/kg AUC200 : 514.6 mg/kg

각 용량에서의 최고 변화율을 구한 다음 linear regression 방법으로 MAP를 30 mmHg 강하시키는 용량인 ED 30 mmHg를 산출하였다. 각 시험결과는 mean± S.E.M.으로 표시하였으며 Analysis of Variance (ANOVA)로 유의성을 검정하였다.

**실험결과 및 고찰**

Salmi를 Rat에 경구투여 할 경우 혈압 강하작용은 Fig. 1 및 Table I에 표시된 바와 같이 지속적인 양상을 나타내고 있으나, 다만 400 mg/kg 정도의 투여가 필요하였다.

그리고 정맥주사 경로로 투여시는 Fig. 2 및 Table II와 같이 30 mg/kg 이하 용량에서는 혈압 강하작용이 나타

나지 않았으나, 100 mg/kg에서는 약 30분간 지속되는 일시적인 혈압 강하작용이 있었다.

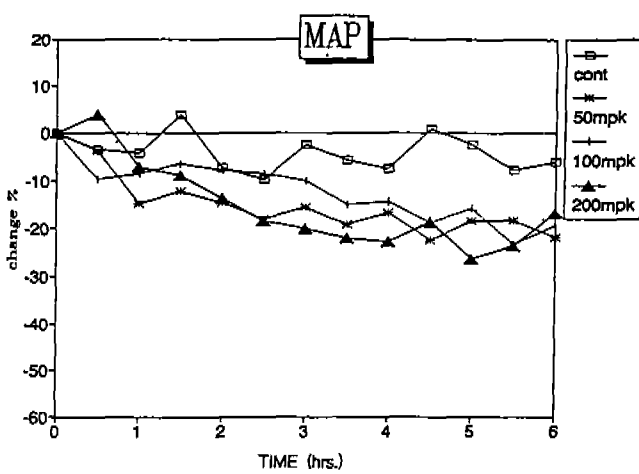
Salmi의 용해성을 증가시킨 염산염인 경우에는 경구 투여시 Fig. 3 및 Table III과 같이 약간 혈압 강하작용이 있었으나, 투여량에 따른 뚜렷한 영향은 나타나지 않았다.

이상의 실험결과로부터 Salmi 또는 Salmi·HCl은 지속적 또는 일시적인 혈압강하작용은 있으나, 다만 고용량인 400 mg/kg을 사용해야 한다는 것과 대조약물인 NTDP (nitrendipine)를 경구투여하였을때와 비교하여 (Table IV) 혈압강하작용이 경미하였으며, 이 약물의 사용량에 따른 영향이 매우 작기 때문에 육모제 개발 측면에 있어서는 미녹시딜의 주된 부작용인 혈압강하를 완화할 수 있어서 오히려 장점이 있다고 사료된다.

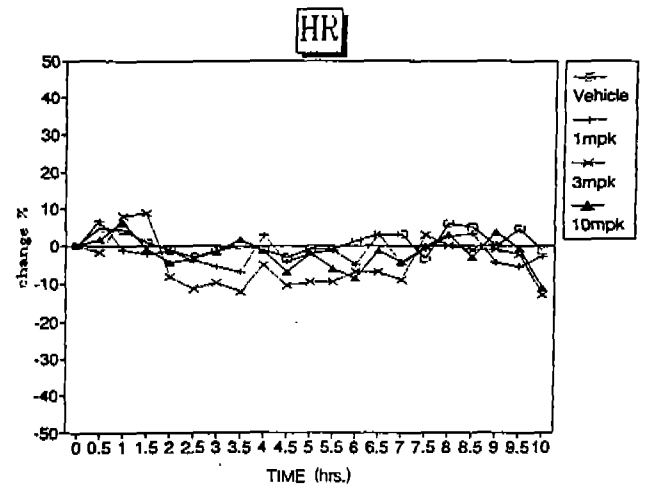
**Table II.** Effect of Salmi on MAP and HR in SHR (male, 10 weeks). (*i.v.* Screening for 2 hrs)

Dose mg/kg	N	Antihypertensive Effects				Heart Rate		
		Pre-mmHg	mean± S.E.M.	Max (%)	AUC (-%xhr)	Pre-bpm	mean± S.E.M.	Max (%)
Control	5	161	13	- 8.3	7	357	23	6.0
10	5	164	14	- 2.4	0	354	4	1.3
30	5	172	12	- 8.0	6	351	29	4.2
100	5	172	7	-27.9	16	367	12	3.5

Tmax : 3.0 min, ED20%(MAP) : 59.4 mg/kg, ED30mmHg : 47.3 mg/kg



**Fig. 3.** Effect of Salmi·HCl on the MAP of rat (oral) (cont : control, mpk : mg/kg)



**Fig. 3.** Effect of nitrendipine on the Heart Rate of rat (oral) (cont : control, mpk : mg/kg)

**Table III.** Effect of Salmi·HCl salt on MAP and HR in SHR (male, 13 weeks). (Oral Screening)

Dose mg/kg	N	Antihypertensive Effects				Heart Rate				
		Pre-mmHg	mean± S.E.M.	Post 1h (%)	Max (%)	AUC (-%xhr)	Pre-bpm	mean± S.E.M.	Post 1h (%)	Max (%)
Control	5	134	16	- 4.2	- 9.7	83	293	96	9.36	9.45
50	5	156	25	-14.7	-22.4	92	336	62	-4.4	2.8
100	5	147	15	- 8.4	-23.4	74	327	14	1.8	3.2
200	5	152	1	- 7.0	-26.3	9	307	3	1.6	12.5

Tmax : 5.0 hrs. (4.5, 5.5, 5.0 hrs.), ED20%(MAP) : 23.30 mg/kg, ED30mmHg : 38.93 mg/kg ED25%(MAP) : 142.85 mg/kg AUC120 : >200 mg/kg

**Table IV.** Effect of NTDP on MAP and HR in SHR (male, 13 weeks). (Oral Screening)

Dose mg/kg	N	Antihypertensive Effects					Heart Rate			
		Pre-mmHg	mean± S.E.M.	Max (mmHg)	Max (%)	AUC (-%xhr)	Pre-bpm	mean± S.E.M.	Max (bpm)	Max (%)
Control	3	158	19	-11.7	- 7.4	15	313	13	18.0	5.8
1	3	168	5	-14.3	- 8.5	29	335	24	22.0	6.6
3	3	169	6	-22.7	-13.4	88	351	24	30.3	8.6
10	4	171	10	-38.0	-22.2	103	340	29	21.3	6.3

Tmax : 1.0 hrs. (6.5, 2.0, 1.0 hrs.), ED20%(MAP) : 7.5 mg/kg, ED30mmHg : 5.0 mg/kg, AUC200 : 164.1 mg/kg

### 감사의 말씀

이 연구는 1995년도 서울대학교 발전기금 일반학술연구비 및 약학대학 교육연구재단 학술연구조성비의 일부로 수행되었으며, 본 논문에 대하여 동물 실험에 도움을 주신 유한양행(주) 중앙연구소 유종근 수석연구원에게 심심한 사의를 표하는 바이다.

### 참고문헌

- Carlson, R. G. and Feenstra, E. S. (1977). "Toxicologic Studies with the Hypotensive Agent Minoxidil", *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **39**, 1-11.
- De Villez, R. L. (1985). "Topical Minoxidil Therapy in Hereditary Androgenetic Alopecia", *Arch. Dermatol.* **121**, 197-202.
- Fainberg, A. H. and Winstein, S. (1956). *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2770.
- Fenton, D. A. and Wilkinson, J. D. (1982). "Alopecia areata treated with topical minoxidil", *JR. Soc. Med.* **75**, 963-965.
- Fiedler-Weiss, V. C., West, D. P., Buys C. M. and Rumsfield, J. A. (1986). "Topical Minoxidil Dose-Response Effect in

- Alopecia Areata", *Arch. Dermatol.* **122**, 180-182.
- Frentz, G. (1985). "Topical Minoxidil for Extended Areata Alopecia", *Acta. Derm. Venereol (Stockh)* **65**, 172-175.
- Gilmore, E., Well, J. and Chidsey III, C., (1970). *N. Engl. J. Med.*, **282**, 521.
- Gottlieb, T. B., Katz, F. H. and Chidsey III, C., (1972). *Circulation*, **45**, 571.
- Grunwald, E. and Winstein, S. (1948). *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 846.
- Katritsky, A. R. and Lapowski, J. M. (1971). "Chemistry of the Heterocyclic N-oxides", Academic Press, New York, N. Y., p22-140.
- Kim, K. S., Shin, J. S., Kang, K. H., Suh, Y-G. and Kim, B-K. (1995) "Condensation of salicylic acid with minoxidil, Yakhak Hoeji, (*in press*)
- Limas, C. J. and Freis, E. D. (1973). *Am. J. Cardiol.* **31**, 355.
- McCall, J. M., Aiken, J. W., Chidester, C. G., Ducharme, D. W. and Wendling, M. G. (1983). "Pyrimidine and Triazine 3-oxide sulfates: A New Family of Vasodilators", *J. Med. Chem.* **26**, 1791-1793.
- Pettinger, W. A. and Mitchell, H. C. (1973a). *N. Engl. J. Med.* **289**, 167.
- Pettinger, W. A. and Mitchell, H. C. (1973b). *Clin. Pharmacol. Ther.* **14**, 143